

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-99
	成分名 (一般名)	シスプラチン
	販売名	ブリプラチン注 10mg、同 25mg、同 50mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	神経内分泌腫瘍
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	シスプラチンとして 70~90mg/m ² (体表面積)を 1日 1回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 要望された効能・効果について、本剤の医療上の有用性が高いとは判断できず、本剤の開発の必要性はそれほど高くはないと考える。	
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>準」への 該当性 (該当するものに チェックし、分類した 根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本疾患は悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>現時点で得られている、本剤の神経内分泌腫瘍に対する有効性に関する臨床試験成績は、非常に限られた第 II 相試験成績しか得られておらず、本疾患の希少性を考慮しても、本剤の医療上の有用性が高いと判断することは困難である。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1592 1378 2016"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																					
米国	販売名 (企業名)																					
	効能・効果																					
	用法・用量																					
	備考																					
英国	販売名 (企業名)																					
	効能・効果																					
	用法・用量																					
	備考																					

	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況
 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors. Version1, 2011 ¹⁾
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	①Carcinoid tumors の項、胸腺カルチノイドの不完全切除例の中程度分化型あるいは非定型症例に対する放射線との併用による化学療法 ②Adrenal gland tumors の項、転移性副腎癌症例に対する化学療法
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	①cisplatin または carboplatin+etoposide ②cisplatin または carboplatin+etoposide±doxorubicin±mitotane
	ガイドラインの根拠論文	i) Berruti A. et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial.: Endocr. Relat.Cancer. 12(3):657-66,2005.
	備考	
英国	ガイドライン名	
	効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)			
用法・用量 (または用			

		法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、論文の選定に当たり、海外臨床試験等については、Medline data base にて ”neuroendocrine tumor, cisplatin” を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を Phase II または Phase III 試験として検索（検索日：2011年12月22日）した。その結果からメラノーマの報告を除いた3件が検索され、その中から動注療法の報告（1件）を除いた2件を記載し、さらに、Phase II、Phase III 試験以外で30例以上の多数例に関して検討を行っている2件の報告を追加した。また、国内臨床試験等については医中誌 WEB にて「神経内分泌腫瘍」、「cisplatin」 を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を原著論文として検索（検索日：2011年12月22日）した結果、13件が検索された。これらのうち、prospective に検討を行っている文献2件を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Kulke MH. et al. A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors ; Digestive Diseases & Sciences. 51(6):1033-8, 2006²⁾

転移性神経内分泌腫瘍 18 例(小細胞癌は除外)を対象として、本薬+Irinotecan 療法の第 II 相試験が実施された。用法・用量は、本薬 30mg/m² d.1,8+Irinotecan 65mg/m² d.1,8 の静脈内投与を 3 週間毎に実施した。有効性について、未分化型腫瘍を有する 4 例中 1 例で奏効が認められたが、分化型腫瘍を有する 14 例で奏効例は認められなかった。生存期間中央値は 11.4 ヶ月であった。安全性について、このレジメンで発現する毒性は mild で、骨髄抑制、悪心、下痢であった。結論として、本薬と Irinotecan 併用療法は、未分化型の神経内分泌腫瘍に効果を示すかも知れないが、分化型の神経内分泌腫瘍には無効であった。

2) Berruti A. et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. Endocr. Relat.Cancer. 12(3):657-66,2005.³⁾ (NCCN ガイドラインの引用文献)

手術不能進行副腎皮質癌 72 例を対象として、本薬+etoposide+doxorubicin+mitotane 併用療法の第 II 相試験が実施された。用法・用量は、本薬 40mg/m² d.1,9+doxorubicin 20mg/m² d.1,8+etoposide 100mg/m² d.5-7 を 4 週間毎に投与し、同時に mitotane 4g/d.までを連日経口投与した。有効性について、5 例が完全寛解、30 例が部分寛解を達成し、奏効率は 48.6%で、奏効例における増悪までの期間中央値は 18 ヶ月であった。安全性について、忍容性は良好で、白血球減少が用量制限毒性であった。敗血症性ショックによる治療関連死が 1 例発現した。結論として、この併用療法は有効かつコントロール可能であった。

3) Charles G. et al. Treatment of Neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin.: Cancer.68:227-32,1991⁴⁾

転移性神経内分泌腫瘍 45 例に対する本薬+etoposide 併用療法の効果の検討が実施された。用法・用量は、etoposide 130mg/m² d.1-3+本薬 45mg/m² d.2-3 の持続点滴静脈内投与を行った。有効性に関して、分化型カルチノイド腫瘍または膵島細胞癌の 27 例中、部分寛解は 2 例 (7%) でのみ認められた一方、未分化神経内分泌腫瘍の 18 例中、部分寛解 9 例、完全寛解 3 例が認められ、奏効率は 67%であった。未分化型腫瘍では奏効期間中央値は 8 ヶ月 (範囲-21)、生存期間中央値は 19 ヶ月であった。安全性について、嘔吐、白血球減少、血小板減少、貧血、脱毛、神経障害で重篤な場合が多かった。結論として、未分化型神経内分泌腫瘍では本薬+etoposide 併用療法に対する効果が高かった。

4) Marie-Louise H. et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with Neuroendocrine tumors.: *Cancer*.92:1101-7,2001⁵⁾

神経内分泌腫瘍 36 例（前腸由来 18 例、膵内分泌腫瘍 15 例、中腸由来 3 例）に対する本薬+etoposide 併用療法の効果の検討が実施された。全例が転移性病変を有し、30 例が前治療歴を有していた。用法・用量は、etoposide 100mg/m² d.1-3+本薬 45mg/m² d.2-3 の持続点滴静脈内投与を 4 週間毎に繰り返した。有効性に関して、前腸カルチノイド 18 例中 10 例（56%）が奏効し、膵内分泌腫瘍 14 例中 7 例（50%）が奏効し、いずれも、奏効期間中央値は 9 ヶ月であった。分化度による奏効の差はなかった。安全性について、36 例中 19 例（53%）が Grade1-2 の腎毒性を、23 例（64%）が Grade3-4 の好中球減少を発現した。結論として、本薬と etoposide 併用療法は既治療未分化/急速進行性の神経内分泌腫瘍に対して高い効果を示し、忍容可能であり、腎毒性が用量規制因子であった。

<日本における臨床試験等>

1) Iwasa S. et al. Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas.: *Japanese Journal of Clinical Oncology* 40(4):313-318,2010⁶⁾

肝胆道系および膵臓から生じた切除不能あるいは再発未分化神経内分泌腫瘍 21 例（肝臓 2 例、胆嚢 8 例、膵臓 10 例、Vater 膨大部 1 例）を対象とし、ファーストライン治療として、本薬および etoposide 併用療法を行った。用法・用量は、本薬 80mg/m² d.1+etoposide 100mg/m² d.1-3 静脈内投与を 3-4 週間毎に投与した。有効性に関して、本併用療法により完全寛解は得られなかったが、2 例で部分寛解がみられ、奏効率は 14%であった。無増悪生存期間中央値は 1.8 ヶ月、生存期間中央値は 5.8 ヶ月であった。安全性に関して、主な副作用は骨髄抑制と消化器毒性で、Grade3-4 の好中球減少 90%、嘔気 33%、食欲不振 24%であった。結論として、本併用療法による抗腫瘍効果は同じレジメンで治療した肺外未分化内分泌腫瘍での報告に比べて低く、毒性は比較的軽度であった。

2) Fujiwara Y. et al. Platinum Combined with Irinotecan or Paclitaxel against Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung.: *Japanese Journal of Clinical Oncology* 37(7):482-486,2007.⁷⁾

肺大細胞神経内分泌腫瘍 22 例(男性 21 例、女性 1 例、47~78 歳)に種々の化学療法を行った。患者のステージは IIB1 例、IIIA1 例、IIIB5 例、IV8 例、術後再発 7 例であった。化学療法の内訳は本薬+irinotecan9 例、プラチナ製剤+paclitaxel 6 例、paclitaxel 単独 1 例、本薬+vinorelbine 1 例、本薬+docetaxel 1 例及びプラチナ製剤+etoposide 4 例であった。その結果、奏効率は 59.1%で、本薬+irinotecan を投与した 9 例中 5 例で奏効が認められ、本薬+paclitaxel、本薬+vinorelbine、本薬+docetaxel、及び本薬+etoposide が投与された各 1 例は全例で奏効が認められた。全体の無増悪生存期間中央値、生存期間中央値及

び1年生存率はそれぞれ4.1ヵ月、10.3ヵ月及び43.0%であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、論文の選定に当たっては、Medline data baseにて”neuroendocrine tumor, cisplatin”を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を総説として検索(検索日:2011年12月23日)した結果25件が検索された。そのうち、Peer-reviewed journalの報告として3件を選択した。

1) Arnold R. et al. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Chemotherapy.: Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology. 19(4):649-56, 2005⁸⁾

消化管の神経内分泌腫瘍の化学療法に関する総説。神経内分泌腫瘍が他の悪性腫瘍に比べ化学療法に対する効果が低いこと、未分化型神経内分泌腫瘍に対しては、原発巣にかかわらず本薬と etoposide の併用療法が奏効するものの、多くの消化管分化型神経内分泌腫瘍にはほとんど効果が認められないことが記載されている。

2) Oberg K. et al. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours.: Annals of Oncology. 12 Suppl 2:S111-4, 2001.⁹⁾

神経内分泌腫瘍の薬物療法の総説。増殖性の高い神経内分泌腫瘍に対してはストレプトゾシンと5-FUやadriamycinを含む併用療法が有効であり、進行例でも40-60%の奏効率と約2年の生存期間を示し、未分化型膵内分泌腫瘍及び肺カルチノイドに対しては本薬と etoposide の併用療法が高い奏効率を示すものの、増殖性の低い神経内分泌腫瘍に対しては他の療法も含め効果が低いことが記載されている。

3) Kopf, D. et al. Clinical management of malignant adrenal tumors.: Journal of Cancer Research & Clinical Oncology. 127(3):143-55, 2001.¹⁰⁾

副腎癌の治療に関する総説。化学療法に関して、本薬及び etoposide の単剤、あるいは doxorubicin または etoposide 併用療法が副腎皮質癌に有効であり、褐色細胞腫に対しては vincristine, dacarbazine, cyclophosphamide の併用療法が用いられていることが記載されている。

4) Mitry, E. et al. The treatment of undifferentiated neuroendocrine tumors.: Critical Reviews in Oncology-Hematology. 37(1):47-51, 2001.¹¹⁾

未分化型神経内分泌腫瘍の治療に関する総説。過去の報告を基に、本薬と etoposide 併用療法が未分化型神経内分泌腫瘍の標準治療と考えられることが記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins¹²⁾

Cancer of the Endocrine System の項、副腎癌の薬物療法に本薬+mitotane、本薬+etoposide+doxorubicin の奏効率が記載され、カルチノイド腫瘍の薬物療法に本薬+5-FU+doxorubicin の奏効率が記載されている。また、未分化型甲状腺癌の薬物療法では doxorubicin+platinum が doxorubicin 単剤よりも効果が高いことが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編¹³⁾

内分泌がんの項、甲状腺未分化がんの薬物療法として本薬+doxorubicin 併用療法が、副腎皮質がんの薬物療法として本薬+etoposide+doxorubicin+mitotane 併用療法が一覧表で記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors. Version1, 2011¹⁾

Carcinoid tumors の項、胸腺カルチノイドの不完全切除例の中程度分化型あるいは非定型症例に対する放射線との併用で本薬または carboplatin と etoposide 併用療法(category 3)が、Adrenal gland tumors の項、転移性副腎癌症例に対する化学療法に本薬または carboplatin+etoposide±doxorubicin±mitotane 療法(category 2A)が記載されている。

2) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン

ESMO Clinical Practice Guidelines の Neuroendocrine tumor の項において、

- ・ Thyroid cancer の未分化甲状腺癌の治療の項に doxorubicin±cisplatin¹⁴⁾
 - ・ Neuroendocrine bronchial and thymic tumors の定型及び非定型カルチノイド、大細胞神経内分泌腫瘍の治療の項に cisplatin+etoposide¹⁵⁾
 - ・ Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors の化学療法の項に cisplatin+etoposide¹⁶⁾
 - ・ Cancers of unknown primary site の neuroendocrine tumor の化学療法の項に platinum+etoposide¹⁷⁾
- が記載されている。

3) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン
記載なし

<日本におけるガイドライン等>

1) ガイドラインなし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

①公表されている文献等

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、論文の選定に当たっては、医中誌 WEB にて「神経内分泌腫瘍」を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を総説として検索 (検索日: 2011年12月22日) した結果、47件が検索された。これらのうち、神経内分泌腫瘍の治療を網羅的に扱って臨床使用実態を表している文献5件を選択した。

1) 藤田知之他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 神経内分泌腫瘍である甲状腺髄様癌 癌と化学療法 36(10):1627-1631,2009.¹⁸⁾

甲状腺における神経内分泌腫瘍は、神経堤から発生するC細胞を発生母体とした甲状腺髄様癌がそれにあたる。甲状腺髄様癌は甲状腺悪性腫瘍のなかでも比較的まれである。カルシトニンを分泌し、血中カルシトニン値は鋭敏で特異的な腫瘍マーカーであり、診断に役立つ。散発性(非遺伝性)と遺伝性があり、遺伝性は多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia;MEN)2A型、MEN2B型、家族性甲状腺髄様癌(familial medullary thyroid cancer;FMTC)の3型があり、RET遺伝子が責任遺伝子である。散発性、遺伝性ともに外科治療が第一選択となる。散発性か遺伝性かで甲状腺切除範囲が変わってくることと、遺伝性については予防的な外科治療が可能でありRET遺伝子の特定のエクソンの変異の有無を検査し、変異位置による病型をある程度予測し、正しい治療戦略を立て、適切に治療することが重要である。

2) 飯原雅季他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 副腎 癌と化学療法 36(10):1623-1626,2009.¹⁹⁾

副腎に発生する代表的な神経内分泌腫瘍である褐色細胞腫の治療戦略について概説した。外科的切除が治療の基本であり、10cm以上の大きな褐色細胞腫、悪性や一部の異所性褐色細胞腫を除いて腹腔鏡手術が可能なものが多い。遺伝性両側副腎褐色細胞腫では副腎皮質機能を温存した腹腔鏡下両側副腎手術も選択肢の一つである。切除不能な悪性褐色細胞腫ではCVDによる化学療法を行う。131I-MIBGが集積するものでは内照射療法も治療効果が得られる期待があるが、国内では施行できる施設が限定されていることと手続きの煩雑さ

や費用が高額であることに課題がある。

3) 川瀬晃和他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 肺神経内分泌腫瘍に対する治療戦略 癌と化学療法 36(10):1619-1622,2009.²⁰⁾

肺の神経内分泌癌は typical carcinoid(TC)、atypical carcinoid(ATC)、large cell neuroendocrine carcinoma(LCNEC)、small cell carcinoma(SCLC)の四つに分類されている。TC、ATC に対する治療は外科的切除である。LCNEC では標準治療は定まっていないが、I 期、II 期が手術+術後補助化学療法、III 期が化学放射線療法、IV 期は化学療法が行われている。SCLC は化学療法が治療の主体であり、限局性 SCLC は同時化学放射線療法、進展型は化学療法が標準治療である。LCNEC、SCLC の化学療法としては、cisplatin+irinotecan あるいは cisplatin+etoposide が用いられることが多い。SCLC は I 期のみが手術適応で、術後補助化学療法が必要である。

4) 松林宏行他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 膵内分泌腫瘍の診断と治療 癌と化学療法 36(10):1611-1618,2009.²¹⁾

膵内分泌腫瘍は膵腫瘍全体の 1~2%、剖検例の 0.4~1.5%に相当し、近年では増加傾向を示している。2004 年に改訂された WHO 診断基準では膵内分泌腫瘍は腫瘍が産生するホルモン種および生物学的悪性度によって分類された。診断にはホルモンマーカーや US、CT など一般的な画像検査に加え、11C-5-htp を tracer に用いた PET scan やオクトレオチドシンチ、SACI test、術中 US など、様々な modality が用いられている。耐術能があり、根治可能と考えられる限り基本的に外科切除が治療の第一選択であるが、切除や IVR の適応がない高分化内分泌腫瘍(癌)では症状緩和や病態安定化の目的でソマトスタチンアナログが汎用されている。化学療法としては、高分化内分泌癌には 5-FU、streptozotocin、doxorubicin、dacarbazine などが、低分化内分泌癌(小細胞癌)には cisplatin、etoposide などが多く用いられる。今日ではチロシンキナーゼ阻害剤、抗 VEGF 抗体、mTOR 阻害剤などの分子標的治療を用いた多くの臨床試験が行われており、今後期待される。

5) 和田郁雄他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 消化管神経内分泌腫瘍の治療 癌と化学療法 36(10):1606-1610,2009.²²⁾

消化管神経内分泌腫瘍には良性のものから悪性のものを含んでいる。WHO 分類が組織像や臨床所見に基づいたものであるのに対し、ENETS は予後予測を目的として、悪性度分類と TNM による病期分類を提唱している。消化管神経内分泌腫瘍の唯一の根治療法は腫瘍の完全切除である。低悪性度で病期が早期の場合には ESD や局所切除でも十分であるが、神経内分泌癌の場合にはリンパ節郭清を伴う治癒切除を行うことが勧められる。肝転移巣についても、完全切除できれば予後は大きく改善される。腫瘍が治癒切除できない場合には、

etoposide+cisplatin/carboplatin などの化学療法が施行される。somatostatin analogue である octreotide や pasireotide はホルモン症状の緩和と腫瘍増殖抑制の両方に効果があると報告されている。現在も新規薬剤や治療法の組み合わせが開発されつつあり、さらなる神経内分泌腫瘍治療の進展が期待される。

本薬とエトポシドとの併用療法に関する公表論文の概略について、以下に示す。なお、論文の選定に当たっては、医中誌 WEB にて「cisplatin」「etoposide」「神経内分泌腫瘍」を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を原著論文として検索（検索日：2012年1月23日）した結果、38件が検索された。これらのうち、海外患者における悪性褐色細胞腫の症例報告1件、卵巣未熟奇形腫由来神経芽細胞腫の1件および皮膚 Merkel 腫瘍の症例報告の2件を除き、カルチノイドを対象とした報告を含む34件が検出された。34件の内訳は、肝胆道系および膵臓の未分化神経内分泌癌21例に対するファーストライン化学療法としての本薬およびエトポシド併用療法の後ろ向き研究の1件、大細胞神経内分泌癌手術例8例における治療法と予後の検討の1件および頭頸部癌神経内分泌癌8例の臨床病理学的検討の1件、それ以外の31件が症例報告であった。このうちの2件については本薬とエトポシドの併用療法を確認することができなかったため除外した。

1) 櫻井克宣他. Etoposide+cisplatin 併用化学療法後に同時切除した多発肝転移を伴う膵内分泌細胞癌の1例 膵臓 26(4): 563-568, 2011.²³⁾

症例は34歳、男性。腹痛を自覚し近医を受診した。腹部超音波検査、腹部CT検査にて膵鉤部尾側に4cm大の腫瘍と多発肝腫瘍を認めた。同病院にて試験開腹術を施行し、術中診断は膵腫瘍及び多発肝転移であった。術中に施行した肝生検の組織診断は高分化型膵内分泌細胞癌であった。術後軽快退院後、当院を紹介受診した。血液検査所見では血中インスリン値、ガストリン値、グルカゴン値は正常範囲内であった。以上より、非機能性膵内分泌細胞癌の多発肝転移と診断し、etoposide(ETP)と cisplatin(CDDP)による化学療法を行った。化学療法後の腹部CT検査では膵腫瘍と肝転移巣の増大はなく、新たな肝転移巣も認めず、肉眼的に切除可能と判断し、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術、横行結腸部分切除術及び肝部分切除術を施行した。切除標本の病理組織診断は高分化型膵内分泌癌であり、免疫組織学的には synaptophysin(+), chromograninA(-)、glucagon(+), serotonin(-), insulin(-), SSTR2a(+))であった。術後14ヵ月後の現在、残肝再発を認めるも健存中である。

2) 野坂誠士他. 小細胞性肺癌の術前診断で手術を施行した、肺大細胞性神経内分泌癌の1例 山口県医学会誌 45: 14-16, 2011.²⁴⁾

63歳男。胸痛を主訴とした。胸部X線で右下肺野に結節影を認め、胸部CTでも右肺底区に径2cmの腫瘍を認めた。腫瘍マーカーはProGRPが軽度上昇し、

経気管支肺生検にて小細胞癌の診断で、手術により右下葉切除術および2群リンパ節郭清を施行した。病理組織所見では多角形の細胞質をもち裸核状の腫瘍細胞が充実性胞巣を形成し、腫瘍細胞の核はリンパ球の5~10倍の大きさであった。ロゼット形成も認め、免疫組織化学的染色では神経細胞接着因子・**chromogranin A**が陽性であり、肺大細胞性神経内分泌癌と診断した。術後補助化学療法として**CDDP+VP-16**を3クール施行し、1年6ヵ月経過して無再発生存中である。

3) 松浦奈都美他. 大細胞神経内分泌癌手術例 胸部外科 64(3): 187-190, 2011.²⁵⁾

著者らが手術を行った大細胞神経内分泌癌(LCNEC)11例を対象に、その治療法や予後について検討した。1)全例でLCNECの術前診断はついていなかった。2)術式は縦隔リンパ節郭清を伴う肺葉切除3例、二肺葉切除1例、部分切除7例であった。また、縮小手術の理由は悪性胸水2例、悪性心嚢水1例、低肺機能1例、全身合併症2例、高齢1例であった。3)術後の病理病期についてはIA期3例、IB期2例、IIIB期3例、不明3例であった。4)予後は無再発生存5例、原病死5例、他病死1例であった。無再発生存例のうち3例は術後追加治療が行われていなかったが、縮小手術でも比較的良好な予後が得られていた。5)PEによる導入療法後に完全切除を行った1例では、病理学的にも完全奏効が得られ、術後2年無再発生存中であった。一方、手術時すでに腹腔内播種を認めた症例でも、術後PEやPI療法にて術後3年の長期生存が得られていた。

4) 石井龍他. EP療法を行った前立腺神経内分泌癌の1例 西日本泌尿器科 73(1): 19-23, 2011.²⁶⁾

58歳男。血精液症で受診し、前立腺に硬結を触知し、PSA上昇を認め、前立腺針生検で低分化腺癌が検出され、臨床病期T2bN0M0の診断で前立腺全摘除術を予定した。術前精査で右下部尿管の完全閉塞を認めたため右腎瘻を造設し、原因不明のまま予定術式を施行したところ、術中所見で骨盤内にリンパ節転移と思われる腫瘍があり、右尿管を巻き込んでいた。根治術不能と判断して右尿管膀胱新吻合術とリンパ節生検を行い、血中NSEを測定したところ80ng/mlと上昇していた。前立腺針生検と骨盤内リンパ節生検の免疫染色結果をみると、前者では通常の前立腺癌(PSA陽性・NSE陰性)とNE腺癌(PSA陰性・NSE陽性)の部分が混在しており、後者はNE癌の転移であった。術後酢酸リュープロレリンとビカルタミドによるmaximal androgen blockade(MAB)を開始し、PSAは0.02mg/ml未満まで低下したが、右臀部痛が出現し、NSEは270ng/mlまで上昇した。CTを行うと、前立腺とリンパ節転移巣が一塊となって直腸を巻き込んだ腫瘍があり、多発性肝転移も認めた。MAB無効の前立腺神経内分泌癌と診断してetoposideとcisplatinによるEP療法を開始し、1コース目で右臀部痛は消失し、3コース後に骨盤内腫瘍、肝転移は著明に縮小してPRを得た。し

かし、4 コース施行後に再燃し、放射線治療なども施行したが、EP 療法開始 12 ヶ月で死亡した。

5) 長谷川裕子他. 経皮的肝腫瘍生検にて診断された肝原発神経内分泌癌の 1 例 日本消化器病学会雑誌 107(12): 1956-1962, 2010.²⁷⁾

症例は 55 歳、男性。CT において肝左葉を中心に約 12cm 大の腫瘍性病変を認めた。腫瘍生検により肝原発神経内分泌癌と診断した。手術適応はなく、cisplatin と etoposide による化学療法を施行したところ、一時的な腫瘍の縮小を認めた。肝原発神経内分泌癌は外科的切除や病理解剖により診断される症例が多いが、切除不能症例に対しては、確定診断や治療方針決定のための肝腫瘍生検が有用であると考えられた。

6) 天野寛之他. 化学療法が奏効した多発性内分泌腺腫 I 型(MEN1)合併胸腺カルチノイドの 1 例 日本呼吸器学会雑誌 48(11): 855-859, 2010.²⁸⁾

症例は 53 歳男性。1994 年に副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺摘出術施行、2002 年 3 月に姉が多発性内分泌腺腫 1 型(Multiple Endocrine Neoplasia type1: MEN1)と診断され、本人も遺伝子診断を施行し MEN1 と診断された。2009 年 7 月健康診断にて右上縦隔腫瘤影を指摘され当院紹介された。胸部 CT 上は上縦隔に直径約 4cm の腫瘤影を認め 2009 年 9 月生検施行し非定型カルチノイドと診断された。多発骨転移を認めたため化学療法の適応と判断し、シスプラチン+エトポシドを計 4 コース施行し、腫瘍径縮小率は 30%、効果判定は Partial Response(RECIST ver1.0)であった。MEN1 合併胸腺カルチノイドは手術加療による報告例はあるものの、化学療法単独治療が奏効したとする報告例はまれであり示唆に富む症例と考えられた。

7) 才川大介他. 術後補助化学療法を施行し 27 ヶ月間の無再発生存を得た十二指腸乳頭部内分泌細胞癌の 1 例 日本消化器外科学会雑誌 43(12): 1223-1228, 2010.²⁹⁾

症例は 71 歳の女性で、黄疸・全身倦怠感を主訴に来院し、精査にて十二指腸乳頭部の内分泌細胞癌と診断され、膵頭十二指腸切除術・リンパ節郭清(D2)を施行した。組織所見では小型で細胞質に乏しい腫瘍細胞が均一にシート状に増殖し、免疫組織化学的検索にて CAM5.2(keratin)、chromogranin A|NSE が陽性であった。微小膵浸潤および 2 群リンパ節転移を認め術後第 52 日目より肺小細胞癌に準じ CDDP/CPT-11 および CDDP/VP-16 を含む術後補助化学療法を半年間施行し、現在術後 27 ヶ月間の無再発生存を得られている。十二指腸乳頭部原発の内分泌細胞癌はまれな疾患であるものの、急速に転移・進行し極めて予後不良とされている。本疾患の治療方針はいまだ確立されていないが、進行症例に術後補助化学療法が有効である可能性が考えられた。

8) Iwasa S. et al. Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas. Japanese Journal of Clinical Oncology 40(4):313-318, 2010³⁰⁾

肝胆道系および膵臓から生じた切除不能或いは再発未分化神経内分泌癌患者 21 名にファーストライン治療として、シスプラチンおよびエトポシド併用療法を行った。レジメンはシスプラチン 80mg/m² 1 日目静脈内投与、エトポシド 100mg/m² 1~3 日静脈内投与 3~4 週間毎とした。原発腫瘍は肝臓 2 名、胆嚢 8 名、膵臓 10 名、 Vater 膨大部 1 名であった。本併用療法により完全緩解は得られなかったが、2 名で部分緩解がみられ、全般的奏効率は 14%であった。無増悪生存期間は平均 1.8 ヶ月、全般的生存期間は平均 5.8 ヶ月であった。主な副作用は骨髄抑制と消化管毒性で、グレード 3 または 4 の好中球減少症 90%、嘔気 33%、食欲不振 24%であった。本併用療法による抗腫瘍効果は同じレジメンで治療した肺外未分化内分泌癌に比べて僅かで、毒性は高かった。

9) 田中友隆他. 消化管ポリポーススを合併した若年発症直腸神経内分泌細胞癌の 1 例 広島医学 63(3): 175-180, 2010.³¹⁾

26 歳女性。患者は腹部不快感で近医を受診、上部内視鏡上で胃ポリポーススを指摘され、著者らの施設へ紹介となった。受診時、腹部膨満感、排便困難を訴え、CT では多発肝腫瘍と直腸腫瘍が認められた。また、入院後の検査では炎症所見、肝機能異常、腫瘍マーカー CEA、CA125 の上昇がみられ、上部内視鏡では胃内に約 5mm 大の亜有茎性ポリープが無数に確認され、病理組織学的に hyperplastic fundic polyp であった。一方、大腸内視鏡では直腸から S 状結腸にかけて小ポリープの多発がみられ、病理組織学的に tubular adenoma with moderately atypia で、更に直腸 Ra には 1/2 周の潰瘍を伴った type 3 tumor が認められた。生検で neuroendocrine carcinoma と診断され、治療は肝転移があり手術不可能と判断し FOLFOX-6 が開始され、mFOLFOX-6+bevacizumab としたが効果なく、以後、様々な抗癌剤の投与が行なわれるも無効で、患者は最終的に黄疸出現と肝不全で全身状態が悪化し、第 132 病日目に死亡となった。

10) 永廣格 画像所見と生検結果が一致しなかった肺大細胞神経内分泌癌の 1 例 気管支学 32(2): 138-142, 2010.³²⁾

背景：肺大細胞神経内分泌癌(LCNEC)は術前診断が難しいとされている。今回、術前の生検で小細胞肺癌(SCLC)と診断されるも画像的に非典型的であり、切除標本で LCNEC と診断された 1 例を経験した。症例：64 歳男性。喉頭癌に対し化学放射線治療がおこなわれ経過観察中、胸部 X 線にて異常陰影を指摘され紹介された。左上葉末梢に直径 8cm の腫瘤陰影があり、気管支鏡下生検で SCLC と診断された。末梢発生であり、大きな腫瘍でありながら肺門・縦隔リンパ節の腫大は認めず、画像的には SCLC として非典型的であった。縦隔胸膜浸潤が疑われたが遠隔転移は認めず、T3N0M0 stage IIB・limited disease として左上葉

切除をおこなった。術後診断は LCNEC、T3N0M0 stage IIB であった。CDDP+VP-16 による術後補助化学療法を 4 コースおこなった。現在術後 9 ヶ月であるが再発なく生存中である。結論：LCNEC は生検で SCLC と診断される可能性があり、画像的特徴をふまえて治療方針を決定すべきであると考えられた。

1 1) 黒田裕行他. Bevacizumab 併用 etoposide/cisplatin 療法が奏功した直腸原発神経内分泌細胞癌肝転移の 1 例 旭川赤十字病院医学雑誌 22: 75-80, 2010.³³⁾ 症例は 60 歳男性で、食欲不振と水様便を認め近医を受診、大腸内視鏡検査にて進行性癌(低分化型腺癌)と診断され、消化器内科紹介入院となり外科にて腹会陰式直腸切断術が施行された。病理診断では低分化型神経内分泌細胞癌、病期 IIIb(pA、pN2)と判定され、後療法として IFL を施行されたが多発性肝転移が出現し消化器内科入院となった。入院後、mFOLFOX6 療法を施行したが、NSE は増加し肝転移巣の増大を認め、bevacizumab 併用 EP 療法に変更したところ 1 コース終了時には NSE は著減、同療法 5 コース終了時には多発性肝転移巣は縮小し PR が得られた。副作用としては好中球減少(grade 2)と血小板減少(grade 4)の血液毒性を認めたが、非血液毒性は認めなかった。

1 2) Shimono C. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: long survival achieved by multimodal treatment. International Journal of Clinical Oncology 14(4): 351-355, 2009.³⁴⁾

最大径 11.5cm の右上腹部腫瘍を呈した、胆嚢の大細胞神経内分泌癌の 64 歳女性患者について検討した。腫瘍は当初、門脈本幹と胆管への浸潤の可能性が懸念されたため切除不能と考えられた。動脈内化学療法、3D 放射線療法、右三区域切除術、γ ナイフ照射から成る集学的治療を施行した。患者は初回診断から 69 ヶ月間生存し、脳転移に対する最後の γ ナイフ照射後 35 ヶ月時点で再発の徴候はみられていない。外科手術、化学療法、放射線治療を含む集学的治療により、良好な反応が達成され、長期生存がもたらされた。

1 3) 中島真也他. 集学的治療によって 4 年 8 ヶ月生存中の食道原発内分泌細胞癌小細胞型肝転移の 1 例 臨床外科 64(12): 1605-1610, 2009.³⁵⁾

53 歳男。1 ヶ月前の嚥下時のつかえ感で近医を受診し、食道の腫瘍を認めたため紹介された。上部消化管内視鏡で門歯から 27~37cm の食道壁に 1/2 周を占める 1 型の腫瘍を認め、生検より small cell carcinoma と診断した。胸部 CT での上縦隔、噴門部リンパ節の腫大よりリンパ節転移陽性、食道原発内分泌細胞癌小細胞型 T2N2M0、cStageIII と診断した。cisplatin と etoposide を用いた放射線化学療法を行った。原発腫瘍縮小で PR となったが食道腫瘍の残存量が多く CR には至らないと判断し、胸腔鏡下食道亜全摘術(D2)および胸骨後に胃管再建術を行い、病理所見より undifferentiated carcinoma、CRT-pT1b、ly1、v0、pIM0、

Grade 2、pN2、M0、IM0、StageII と診断した。術前放射線化学療法 of 病理学的効果判定 grade1b より FP(5-FU+cisplatin)療法に変更して 2 クール行ったが、術後 6 ヶ月目の CT で肝 S1 と S5 に転移を認めた。docetaxel 療法 10 クール、cisplatin と irinotecan 化学療法を 3 クール行い、初回手術後 35 ヶ月目の CT で S5 の腫瘍消失、S1 の腫瘍増大を認め、5 ヶ月後に肝 S1 の部分切除術を施行した。病理所見より、NSE、chromogranin A、synaptophysin が陽性で食道原発内分泌細胞癌小細胞癌の肝転移と診断した。初回手術時より 4 年 6 ヶ月現在、再発はない。

1 4) Mega S. et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma in the thymus General Thoracic and Cardiovascular Surgery 56(11): 566-569, 2008.³⁶⁾

胸部 CT スキャンにより前縦隔腫瘍が検出された高血圧症の 67 歳女性症例について検討した。症例の全身状態は良好で、神経学的障害や内分泌障害はみられず、胸腺腫瘍の典型的症状も観察されなかった。CT と MRI 検査により、前縦隔を占める大きく不均一な腫瘍(5cm)が明らかになった。正岡 II 期胸腺腫の初回診断の下、胸骨正中切開術が施行された。摘出された胸腺の組織学的検査の結果、胸腺の大細胞神経内分泌癌(LCNEC)が明らかになった。症例の術後経過は良好で、術後 10 日で退院となった。術後 4 週間目に再入院し、CDDP と VP-16 併用のアジュバント化学療法を 2 サイクルと照射療法が実施された。しかし、術後 6 ヶ月で脳転移が発覚し、その後、多発性骨転移も認められた。対症療法を受けたが、術後 9 ヶ月で全身多発転移のため死亡となった。

1 5) 堀晋一郎他. 卵巣神経内分泌腫瘍の 1 例 日本産科婦人科学会東京地方部会誌 57(4): 588-591, 2008.³⁷⁾

卵巣に発生した神経内分泌腫瘍の 1 例を経験したので報告する。症例は 73 歳、3 経妊 3 経産。咳が続くため近医内科受診したところ、腹水および骨盤内の充実性腫瘍を指摘され、当院を紹介された。CT および MRI 上で脂肪成分や石灰化成分を伴う径 10cm 大の充実性腫瘍を認め、皮様嚢腫の悪性転化を疑い開腹手術を施行した。腫瘍は右卵巣腫瘍で、腹腔内には敷石状の播種を認めた。右付属器切除および大網部分切除のみ行った。病理組織学的検査では分類が困難であったが、HE 染色にてロゼット形成を認め胚細胞腫を疑わせる所見があり、免疫染色ではクロモグラニン陰性、NSE 陽性、シナプトフィジン陽性、ソマトスタチン陽性であったため、最終的には神経内分泌腫瘍を最も疑った。術後、BEP 療法を 1 サイクル、EP 療法を 4 サイクル施行した。secondary debulking surgery(SDS)を施行したところ、播種巣はまだ残存しており、摘出は困難であった。しかし、生検組織における化学療法の組織学的効果判定は Ib であり 1/3 ~2/3 程度の壊死を認めた。神経内分泌腫瘍は悪性度が高く予後不良な疾患であり、有効な化学療法の検討が必要である。

1 6) 佐野淳他. 食道内分泌細胞癌の 1 切除例 日本消化器外科学会雑誌

41(11): 1898-1903, 2008.³⁸⁾

食道内分泌細胞癌はまれな疾患で悪性度が高く予後は不良である。今回、その切除例を経験したので報告する。症例は 56 歳の男性で、約 1 ヶ月前より出現した食後の心窩部痛にて当科を受診した。食道造影および内視鏡検査で胸部中下部食道に 4cm にわたって中心陥凹を伴う隆起性病変を認め、生検により未分化癌と診断された。遠隔転移、明らかなリンパ節転移、周囲組織への浸潤を認めず、胸腹部食道切除、3 領域郭清、胸骨後胃管再建を施行した。腫瘍細胞は免疫染色でシナプトフィジン、クロモグラニン A、NSE に陽性であり、食道内分泌細胞癌、非小細胞型と診断され、pT2pN2M0、pStage III であった。術後、シスプラチンとエトポシドによる化学療法を 4 クール施行して 37 ヶ月の無再発生存が得られた。手術は侵襲が大きいため慎重に選択しなければならないが、予後の向上には手術に加えて化学療法を中心とした集学的治療が有効と思われた。

17) 山元理恵子他. 頭頸部神経内分泌小細胞癌 8 症例の臨床病理学的検討 日本耳鼻咽喉科学会会報 111(7): 17-np1,519-522, 2008.³⁹⁾

頭頸部に発生する神経内分泌小細胞癌は、比較的まれで悪性度が高く、確定診断が困難なことが多い。また遠隔転移の多さも本疾患の予後を悪くしている。1979 年から 2006 年までに当科で経験した神経内分泌小細胞癌について報告する。症例は 8 例で、平均年齢は 62 歳(45~80 歳)で全例男性であった。発生部位は、上顎洞 3 例、篩骨洞 2 例、扁桃、喉頭、耳下腺が 1 例ずつであった。初診時、全例が T4 もしくは N2 以上の進行癌で、4 例は初回病理診断で悪性リンパ腫あるいは未分化癌が疑われ、診断が確定しなかった。診断確定には免疫染色および電子顕微鏡による神経内分泌顆粒の確認が有用であった。治療法は肺小細胞癌に準じた VP16 および CDDP による化学療法と放射線治療が中心で、手術治療も行われたのは 2 例のみであった。5 例が 8~12 ヶ月で原病死、1 例が 10 ヶ月担癌生存、2 例がそれぞれ 1 年 3 ヶ月と 8 年無病生存している。死亡症例は全例遠隔転移による死亡であった。放射線治療や化学療法が奏効し、8 例中局所再発したものは 1 例のみであった。悪性度が高い疾患であり、病変の早期発見、早期診断と遠隔転移の制御を含めた、さらにより有効な治療法が望まれる。

18) 柳谷典子他. サルコイドーシス患者に Large cell neuroendocrine carcinoma を合併した 1 例 日本呼吸器学会雑誌 46(7): 574-577, 2008.⁴⁰⁾

症例は 60 歳喫煙者女性で、血痰と背部痛を主訴に来院。胸部 CT にて左 S1+2 に腫瘍影と、肺門縦隔リンパ節の腫脹を認めた。経気管支肺生検(TBLB)にて、小細胞肺癌と診断された。当初我々は、臨床病期を c-T4N2M0 IIIB 期と診断した。しかし、7 年前にも肺門縦隔リンパ節の腫脹を指摘されていたことが判明した。FDG-PET では肺門縦隔リンパ節陽性であったが、最終的には、手術にて病理病期 p-T4N0M0 IIIB と診断した。放射線同時併用化学療法を 3 コース行い、

治療効果は PR であった。サルコイドーシス患者における悪性疾患の合併については結論がでていないが、主要な疾患として肺癌と悪性リンパ腫がある。LCNEC に関しては、我々が調べた限り報告されていない。我々臨床医は、悪性疾患の発生についても念頭におきながら、サルコイドーシス患者を注意深く経過観察していく必要がある。

19) 飯田泰志他. リンパ節転移をきたした卵巣原発カルチノイドの 1 例 日本婦人科腫瘍学会雑誌 25(2): 111-116, 2007.⁴¹⁾

66 歳(4 経妊 3 経産)。患者は下痢で前医を受診、左下腹部に腫瘤を指摘され、著者らの施設へ紹介となった。所見では超音波で約 13cm 大の充実性部分を含む多房性腫瘤を認め、CT では骨盤内に脂肪成分を含む多房性腫瘤が認められた。また、MRI では骨盤内に径 13cm 大の充実性部分を含む多房性腫瘤が確認された。卵巣悪性腫瘍を疑い、開腹手術を行ったところ、腫瘍は左卵巣に限局していた。そこで、子宮・両側附属器摘出術、患側リンパ節生検、大網部分切除を行った結果、腫瘍は小児頭大、断面は充実性で大小多数の粘液性嚢胞を認めた。更に病理所見では核異型の乏しい腫瘍細胞が島状ならびに索状に配列しており、成熟奇形腫を合併しており、内部に重層扁平上皮、皮脂腺などの皮膚成分を認め、リンパ節にも同様の組織像がみられた。好銀性 Grimelius 染色陽性、Chromogranin A 陽性から本症例は卵巣カルチノイドと診断され、術後は化学療法(BEP 療法)を 3 コースが行なわれ、目下、術後 6 ヶ月経過で再発は認められていない。

20) Isaka T. et al. Skull Metastases From Atypical Pulmonary Carcinoid Tumor in a 19-Year-Old Man: Case Report. Neurologia medico-chirurgica 46(12): 609-613, 2006.⁴²⁾

19 歳男。頭痛、複視、咳を主訴とした。神経学的に両側外転神経麻痺を認めた。血清 CYFRA21.1、ニューロン特異的エノラーゼ、プロガストリン放出ペプチドは高値であった。1 年前の胸部 X 線にて右肺下葉に径 2cm 大の腫瘍を認めていた。頭蓋 X 線にて右側頭骨および後頭骨に骨溶解性コイン様病変を認めた。頭部 CT および MRI にて硬膜外の頭蓋冠腫瘍を認め、腫瘍下の脳を圧迫していた。MRI にて頭蓋冠腫瘍に加え、後部床状突起から斜台へ広がる頭蓋底腫瘍を認めた。胸部 X 線にて右肺下葉の腫瘍増大を認め、腹部 CT で肝内多発小腫瘍を認めた。骨シンチグラフィにて頭蓋腫瘍にのみ集積を認めた。右側頭骨の頭蓋冠腫瘍に対して摘出術を施行し、組織学的に神経内分泌性腫瘍の頭蓋骨転移と診断した。頭痛および複視は徐々に改善した。残存頭蓋骨腫瘍に対しガンマナイフ放射線手術を施行した。その後、右下葉部分切除術を施行し、組織学的に非定型肺カルチノイド腫瘍と診断した。術後補充療法としてシスプラチンおよびエトポシドによる化学療法を行ったが、その後肺と肝臓の腫瘍進行による多臓器不全のため死亡した。

2 1) 草野昌男他. 直腸内分泌細胞癌の 1 例 *Progress of Digestive Endoscopy* 69(2): 106-107, 2006.⁴³⁾

70 歳女。1 年前に心筋梗塞を来し、抗凝固剤内服中であった。暗赤色の下血が出現し、下部消化管内視鏡で Ra 背側に小型の 2 型腫瘍を認めた。生検結果は Group 5、低分化腺癌または内分泌細胞癌であった。明らかな肝、リンパ節転移は認めず、低位前方切除術を施行した。切除標本で腫瘍の大きさは 18×15mm で、病理組織学的に大型の不整核を有する腫瘍細胞が充実性、胞巣状に浸潤増殖していた。免疫染色ではクロモグラニン A、シナプトフィジン、proGRP、NSE が陽性で、電子顕微鏡では内分泌顆粒が確認され、直腸内分泌細胞癌、pSM(900μm)、ly2、v0、n1、stage IIIa と診断した。術後 2 ヶ月の腹部 CT で下臀動脈領域のリンパ節腫脹、NSE の上昇を認め、ユーゼル、UFT を開始した。2 クール終了時にリンパ節増大、NSE の再上昇を来し、VP-16、CDDP の全身投与とリンパ節に対する 50Gy の放射線照射を行った。以後リンパ節は消失し、NSE も低下した。

2 2) 藤田聡子他. 子宮頸部神経内分泌腫瘍の 1 例 *日本産科婦人科学会東京地方部会誌* 53(4): 497-501, 2004.⁴⁴⁾

まれで予後不良といわれている子宮頸部神経内分泌腫瘍と診断された症例を経験したので報告する。症例は 44 歳既婚女性。2 経妊(2 回人工中絶)0 経産。2004 年 3 月に子宮頸部細胞診が class V であったため、2004 年 4 月に当院に紹介・初診、子宮頸部は軽度腫大しており、直腸診上子宮傍結合織は軟であった。コルポスコピーでは、白色上皮、異型血管を認めた。腔壁への浸潤は認めなかった。子宮頸部組織診で severe dysplasia、一部で glandular dysplasia を認め、adenocarcinoma in situ(AIS)、carcinoma in situ(CIS)が疑われたため、円錐切除術を施行した。病理組織の免疫染色で NSE、chromogranin A、synaptophysin 陽性を示し、neuroendocrine tumor of the uterine cervix、mixed small cell carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma、stage Ib と診断。断端陰性であったが、リンパ管、脈管侵襲を伴っていたので、広汎性子宮全摘術、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節郭清を実施した。摘出した骨盤内リンパ節、傍大動脈リンパ節には転移を認めなかった。術後化学療法を行い現在再発、転移を認めていない。今後放射線治療を予定している

2 3) 長谷川久美他. 頸部リンパ節転移を有した胃内分泌細胞癌に対し全身化学療法が著効した 1 手術例 *癌と化学療法* 31(11): 1935-1938, 2004.⁴⁵⁾

頸部リンパ節転移を有した巨大な胃内分泌細胞癌に対し、抗癌剤治療が著効し切除したものの、その後急激に再燃し死亡した 1 例を経験したので報告する。症例は 76 歳、女性。主訴は食思不振。胃内視鏡検査で噴門部に超手拳大の病変を認め、生検で内分泌細胞癌の所見だった。CT では 20×30cm の巨大な腫瘍

が上腹部全体を占め、左鎖骨上、傍大動脈リンパ節腫大を伴った。NSE は 53ng/mL と高値だった。cisplatin、etoposide による全身化学療法を行ったところ、2 ヶ月後には腹部腫瘍は著明に縮小し、NSE は 21ng/mL と減少した。原発巣に対し 2002 年 11 月 14 日、胃全摘術、D2 郭清を行った。しかし術後 1 ヶ月後より腹腔内に再燃を来し、再度 2 クールに行ったが PD で paclitaxel に変更したが反応なく 6 ヶ月後死亡した。

2 4) 八田理恵子他. 皮膚転移にて診断が確定した肺非定型的カルチノイド腫瘍の 1 例 日本呼吸器学会雑誌 42(4): 357-361, 2004.⁴⁶⁾

73 歳女。頭痛を主訴とし、頭蓋骨腫瘍を指摘され切除を受け、悪性髄膜腫疑いで経過観察されていた。その後、再度頭痛を認め、頭蓋骨腫瘍再発で切除され、転移性骨腫瘍と診断された。同時に腹部皮膚に有痛性腫瘍を指摘され、精査目的に転院となった。部分生検により転移性カルチノイド腫瘍と診断され、原発巣精査を行ったところ左肺に異常陰影を認め、気管支肺生検による組織検査で非定型的カルチノイド腫瘍と診断した。頭蓋骨腫瘍組織を再検討したところ皮膚腫瘍と同様組織所見であったため、肺非定型的カルチノイド腫瘍の頭蓋骨および皮膚転移と診断した。EP 療法、CAV 療法を施行したが効果は認められず、臨床経過より腫瘍の増大が緩徐であったことから外来で経過観察中である。

2 5) 舟木洋他. 共存腺癌部で chromogranin A が認められた胃神経内分泌細胞癌の 1 例 日本臨床外科学会雑誌 65(2): 380-384, 2004.⁴⁷⁾

63 歳男。心窩部痛を主訴とし、胃体上部小彎に 3 型の腫瘍が認められ、生検で Group V、非充実型低分化腺癌と診断された。胃全摘、脾臓合併切除、D2 郭清を施行し、再建は Roux-en-Y 吻合で行った。病理組織学的所見より神経内分泌細胞癌と診断され、一部粘膜内に高分化型管状腺癌を共存していた。両部位で chromogranin A は陽性であった。術後は補助化学療法を施行したが、多発性肝転移にて術後 198 日目に原病死した。

2 6) 本原将樹他. 子宮頸部神経内分泌性小細胞癌の 1 例 日本産科婦人科学会東京地方部会誌 52(4): 477-480, 2003.⁴⁸⁾

35 歳(未妊婦)。帯下増量を主訴に、近医の子宮頸部細胞診で class-V、adenocarcinoma を指摘され、著者らの施設へ紹介となった。初診時、超音波検査で子宮頸部に 48×28×17mm の腫瘍を認め、子宮頸部組織診にて腺癌を伴う神経内分泌性小細胞癌と診断された。以上より、子宮頸癌と診断し、広汎子宮全摘術を行った。病理組織学診断は神経内分泌性小細胞癌、pT1b2、pNR0、pM0 で、術後補助治療として concurrent chemoradiotherapy を行った後、現在 CDDP+Etoposide 併用化学療法施行中である。

2 7) Takahashi T. et al. Ectopic ACTH Syndrome Due to Thymic Atypical Carcinoid

Treated with Combination Chemotherapy of Cisplatin and Etoposide. Internal Medicine 42(12): 1197-1201, 2003.⁴⁹⁾

21歳女子。縦隔腫瘍を伴う Cushing 症候群があり、異所性 ACTH 症候群の診断の下に腫瘍を切除した。組織診断は胸腺異型カルチノイドであった。腫瘍切除後に多発性転移があったが、シスプラチンとエトポシドの併用化学療法により腫瘍増殖が抑制され、長期維持療法中である。

28) 安樂真樹他. 術後の肺転移及び腹腔内リンパ節転移再発に対して CDDP、VP-16、CPT-11 療法が奏効した large cell neuroendocrine carcinoma(LCNEC)の1例 肺癌の臨床 4(4): 499-501, 2002.⁵⁰⁾

61歳男。左肺上葉の原発性扁平上皮癌と診断され手術目的で紹介された。画像所見と気管支鏡下生検の結果から、肥大肺上葉原発扁平上皮癌と診断し、左肺上葉切除術、縦隔リンパ節郭清を施行した。WHO 組織分類改訂に伴い組織標本を見直したところ、胞巣内腫瘍組織の索状、吻合状の発育や、ロゼット形成といった neuroendocrine morphology を認めること、免疫組織学的検索でクロモグラニン A が陽性であったこと、電顕で神経内分泌顆粒が証明されたことから LCNEC と病理診断が変更された。術後3年5ヵ月、多発肺内転移をきたし、又、腹腔内リンパ節を生じ、化学療法を行った。再々発に対して CDDP、CPT-11 を行ったが、腹腔内リンパ節転移が PD となり黄疸をきたした為、放射線治療を施行した。

29) 高柳典弘他. 特異な転移形式にて発見された胃内分泌細胞癌の1例 消化器内視鏡 14(4): 521-526, 2002.⁵¹⁾

69歳男。C型慢性肝炎で通院中であった。腹部超音波検査で腹部大動脈周囲リンパ節の腫大が認められたため、精査加療目的で入院となった。胃X線及び内視鏡検査所見で、胃角部後壁に粘膜下腫瘍様の病変を認めた。同時に施行した生検による組織学的検査で胃内分泌細胞癌と診断した。3群である腹部大動脈周囲リンパ節(No.16b1)以外にリンパ節転移及び他臓器転移は認められなかったため、D3 郭清を含めた幽門側胃切除術を施行した。術後、肺小細胞癌の治療に準じてシクロホスファミド、アドリアマイシン、ビンクリスチン、エトポシド及びシスプラチンによる化学療法を1クール施行し、現在、外来経過観察中である。

30) 桜井秀他. 急激な転帰をとった子宮頸部 carcinoid の1症例 日本産科婦人科学会雑誌 52(12): 1707-1711, 2000.⁵²⁾

32歳。完全摘出術施行後 adjuvant chemotherapy を施行したが、1年後に骨盤内再発、肺転移、頭皮転移をきたし、全経過約1年6ヵ月で癌死の転帰をたどった。小細胞癌に57%の奏効率があるとされる EAP 療法を施行したが、術後早期より再発し、無効であった。再発後に施行した CPT-11/MMC 併用療法により、

頭皮再発巣は一旦やや縮小したもののすぐに増大し、効果は得られなかった。しかし血清中の NSE が反応を示したことより、効果判定の一つとなる可能性が示唆された。過去の報告のごとく、子宮頸部原発の carcinoid は、治療に抵抗を示すと考えられた。

3 1) 須谷顕尚他. 巨大な肺非定型カルチノイドの 1 例 肺癌 40(6): 629-632, 2000.⁵³⁾

52 歳女。主訴は乾性咳嗽で 1998 年 8 月に胸部単純エックス線写真上、右上葉に腫瘤影が認められ当院を紹介された。胸部造影エックス線 CT では右肺尖部に 10×10cm の辺縁不整腫瘤が存在し、上大静脈は高度に狭窄していた。経気管支擦過細胞診にて悪性細胞が検出されたが組織型の確定は困難であり、経皮的肺生検により非定型カルチノイドと診断し得た。放射線と化学療法の同時併用療法により腫瘍の縮小が認められ、その後右上葉切除術を施行したが、縦隔側胸膜に腫瘍細胞が残存していることが病理学的に判明した。術後 6 ヶ月の時点まで再発は認められず外来経過観察中である。

3 2) 松毛真一他. 縦隔リンパ節転移を初発症状とした large cell neuroendocrine carcinoma の 1 例 日本胸部臨床 58(9): 668-672, 1999.⁵⁴⁾

64 歳男、原発不明縦隔リンパ節転移の診断で縦隔リンパ節郭清を施行。術後病理は神経内分泌腫瘍で、細胞異型が強く、核分裂像が目立ち、壊死の存在もあり、large cell neuroendocrine carcinoma(LCNEC)と診断。術後 CDDP、VP-16 の化学療法を施行した。化学療法開始時に右上葉に原発巣が出現したが、その後 CR が得られた。全身転移で初回治療後約 28 ヶ月で腫瘍死した。

②シスプラチンの再審査期間中に実施した使用成績調査

シスプラチンの再審査期間中に実施した使用成績調査にて収集された 2,358 例（安全性集計対象症例）において、神経内分泌腫瘍に使用された症例は確認できなかった。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 神経内分泌腫瘍は、神経内分泌細胞に由来して様々な部位において発現する疾患であり、原発腫瘍部位などに応じて治療法が選択される。また、神経内分泌腫瘍は希少な疾患であり、現在までの臨床試験成績は非常に限られている。したがって、効能・効果を「神経内分泌腫瘍」と設定することは困難であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 上記と同様の理由により、「神経内分泌腫瘍」の効能・効果に対して、用法・用量を設定することは困難であると考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 本邦において、今般、神経内分泌腫瘍のうち、膵神経内分泌腫瘍に対してエベロリムス、及び消化管神経内分泌腫瘍に対してオクトレオチド酢酸塩が承認され、新しい治療選択肢となっている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現在までの臨床試験成績は非常に限られているものの、神経内分泌腫瘍は希少な疾患であり、臨床試験の実施は極めて困難である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Neuroendocrine Tumors. Version1, 2011

2) Kulke MH. et al. A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors ; Digestive Diseases & Sciences. 51(6):1033-8, 2006

3) Berruti A. et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial.: Endocr. Relat.Cancer. 12(3):657-66,2005.

4) Charles G. et al. Treatment of Neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin.: Cancer.68:227-32,1991

5) Marie-Louise H. et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with Neuroendocrine tumors.: Cancer.92:1101-7,2001

6) Iwasa S. et al. Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas.: Japanese Journal of Clinical Oncology 40(4):313-318,2010

7) Fujiwara Y. et al. Platinum Combined with Irinotecan or Paclitaxel against Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung.: Japanese Journal of Clinical Oncology 37(7):482-486,2007.

8) Arnold R. et al. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Chemotherapy.: Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology. 19(4):649-56, 2005

- 9) Oberg K. et al. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours.: *Annals of Oncology*. 12 Suppl 2:S111-4, 2001.
- 1 0) Kopf, D. et al. Clinical management of malignant adrenal tumors.: *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*. 127(3):143-55, 2001.
- 1 1) Mitry, E. et al. The treatment of undifferentiated neuroendocrine tumors.: *Critical Reviews in Oncology-Hematology*. 37(1):47-51, 2001.
- 1 2) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins
- 1 3) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編
- 1 4) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 21(Suppl 5):v214-9, 2010.
- 1 5) Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 21(Suppl 5):v220-2, 2010.
- 1 6) Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 21(Suppl 5):v223-7, 2010.
- 1 7) Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 22(Suppl 6):vi64-68, 2011.
- 1 8) 藤田知之他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 神経内分泌腫瘍である甲状腺髄様癌 癌と化学療法 36(10):1627-1631,2009.
- 1 9) 飯原雅季他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 副腎 癌と化学療法 36(10):1623-1626,2009.
- 2 0) 川瀬晃和他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 肺神経内分泌腫瘍に対する治療戦略 癌と化学療法 36(10):1619-1622,2009.
- 2 1) 松林宏行他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 膵内分泌腫瘍の診断と治療 癌と化学療法 36(10):1611-1618,2009.
- 2 2) 和田郁雄他. 【神経内分泌腫瘍に対する治療戦略】 消化管神経内分泌腫瘍の治療 癌と化学療法 36(10):1606-1610,2009.
- 2 3) 櫻井克宣他. Etoposide+cisplatin 併用化学療法後に同時切除した多発肝転移を伴う膵内分泌細胞癌の1例 膵臓 26(4): 563-568, 2011.
- 2 4) 野坂誠士他. 小細胞性肺癌の術前診断で手術を施行した、肺大細胞性神経内分泌癌の1例 山口県医学会誌 45: 14-16, 2011.
- 2 5) 松浦奈都美他. 大細胞神経内分泌癌手術例 胸部外科 64(3): 187-190, 2011.
- 2 6) 石井龍他. EP療法を行った前立腺神経内分泌癌の1例 西日本泌尿器科 73(1): 19-23, 2011.
- 2 7) 長谷川裕子他. 経皮的肝腫瘍生検にて診断された肝原発神経内分泌癌の1例 日本消化器病学会雑誌 107(12): 1956-1962, 2010.

- 28) 天野寛之他. 化学療法が奏効した多発性内分泌腺腫 I 型(MEN1)合併胸腺カルチノイドの 1 例 日本呼吸器学会雑誌 48(11): 855-859, 2010.
- 29) 才川大介他. 術後補助化学療法を施行し 27 ヶ月間の無再発生存を得た十二指腸乳頭部内分泌細胞癌の 1 例 日本消化器外科学会雑誌 43(12): 1223-1228, 2010.
- 30) Iwasa S. et al. Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas. Japanese Journal of Clinical Oncology 40(4):313-318, 2010
- 31) 田中友隆他. 消化管ポリポーシスを合併した若年発症直腸神経内分泌細胞癌の 1 例 広島医学 63(3): 175-180, 2010.
- 32) 永廣格 画像所見と生検結果が一致しなかった肺大細胞神経内分泌癌の 1 例 気管支学 32(2): 138-142, 2010.
- 33) 黒田裕行他. Bevacizumab 併用 etoposide/cisplatin 療法が奏功した直腸原発神経内分泌細胞癌肝転移の 1 例 旭川赤十字病院医学雑誌 22: 75-80, 2010.
- 34) Shimono C. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: long survival achieved by multimodal treatment. International Journal of Clinical Oncology 14(4): 351-355, 2009.
- 35) 中島真也他. 集学的治療によって 4 年 8 ヶ月生存中の食道原発内分泌細胞癌小細胞型肝転移の 1 例 臨床外科 64(12): 1605-1610, 2009.
- 36) Mega S. et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma in the thymus General Thoracic and Cardiovascular Surgery 56(11): 566-569, 2008.
- 37) 堀晋一郎他. 卵巣神経内分泌腫瘍の 1 例 日本産科婦人科学会東京地方部会誌 57(4): 588-591, 2008.
- 38) 佐野淳他. 食道内分泌細胞癌の 1 切除例 日本消化器外科学会雑誌 41(11): 1898-1903, 2008.
- 39) 山元理恵子他. 頭頸部神経内分泌小細胞癌 8 症例の臨床病理学的検討 日本耳鼻咽喉科学会会報 111(7): 17-np1,519-522, 2008.
- 40) 柳谷典子他. サルコイドーシス患者に Large cell neuroendocrine carcinoma を合併した 1 例 日本呼吸器学会雑誌 46(7): 574-577, 2008.
- 41) 飯田泰志他. リンパ節転移をきたした卵巣原発カルチノイドの 1 例 日本婦人科腫瘍学会雑誌 25(2): 111-116, 2007.
- 42) Isaka T. et al. Skull Metastases From Atypical Pulmonary Carcinoid Tumor in a 19-Year-Old Man: Case Report. Neurologia medico-chirurgica 46(12): 609-613, 2006.
- 43) 草野昌男他. 直腸内分泌細胞癌の 1 例 Progress of Digestive Endoscopy 69(2): 106-107,8, 2006.
- 44) 藤田聡子他. 子宮頸部神経内分泌腫瘍の 1 例 日本産科婦人科学会東京地方部会誌 53(4): 497-501, 2004.
- 45) 長谷川久美他. 頸部リンパ節転移を有した胃内分泌細胞癌に対し全身化

- 学療法が著効した 1 手術例 癌と化学療法 31(11): 1935-1938, 2004.
- 4 6) 八田理恵子他. 皮膚転移にて診断が確定した肺非定型的カルチノイド腫瘍の 1 例 日本呼吸器学会雑誌 42(4): 357-361, 2004.
- 4 7) 舟木洋他. 共存腺癌部で chromogranin A が認められた胃神経内分泌細胞癌の 1 例 日本臨床外科学会雑誌 65(2): 380-384, 2004.
- 4 8) 本原将樹他. 子宮頸部神経内分泌性小細胞癌の 1 例 日本産科婦人科学会東京地方部会誌 52(4): 477-480, 2003.
- 4 9) Takahashi T. et al. Ectopic ACTH Syndrome Due to Thymic Atypical Carcinoid Treated with Combination Chemotherapy of Cisplatin and Etoposide. Internal Medicine 42(12): 1197-1201, 2003.
- 5 0) 安樂真樹他. 術後の肺転移及び腹腔内リンパ節転移再発に対して CDDP、VP-16、CPT-11 療法が奏効した large cell neuroendocrine carcinoma(LCNEC)の 1 例 肺癌の臨床 4(4): 499-501, 2002.
- 5 1) 高柳典弘他. 特異な転移形式にて発見された胃内分泌細胞癌の 1 例 消化器内視鏡 14(4): 521-526, 2002.
- 5 2) 桜井秀他. 急激な転帰をとった子宮頸部 carcinoid の 1 症例 日本産科婦人科学会雑誌 52(12): 1707-1711, 2000.
- 5 3) 須谷顕尚他. 巨大な肺非定型カルチノイドの 1 例 肺癌 40(6): 629-632, 2000.
- 5 4) 松毛真一他. 縦隔リンパ節転移を初発症状とした large cell neuroendocrine carcinoma の 1 例 日本胸部臨床 58(9): 668-672, 1999.